

# BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-277964

(43) 公開日 平成7年(1995)10月24日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/13	ADU	9454-4C		
// C 0 7 C 21/14		8517-4H		

審査請求 未請求 請求項の数 6 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平6-93840

(22) 出願日 平成6年(1994)4月8日

(71) 出願人 000004086

日本化薬株式会社

東京都千代田区富士見1丁目11番2号

(72) 発明者 五十嵐 一衛

千葉県千葉市中央区東千葉3-3-2

(72) 発明者 白幡 晶

埼玉県鶴ヶ島市脚折町3-8-16

(72) 発明者 古賀 邦彦

埼玉県与野市上落合1039

(72) 発明者 裕本 久雄

東京都北区志茂2-11-1-803

(72) 発明者 才野 哲之

埼玉県与野市八王子5-11-14-101

(54) 【発明の名称】 抗腫瘍剤

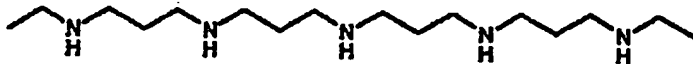
(57) 【要約】

【目的】 大腸癌、非小細胞肺癌、胃癌、メラノーマ及びその他の難治性癌に対して抗腫瘍効果を示す抗腫瘍剤を提供する。

【構成】 本発明は下記式で表される 3, 7, 11, 15, 19-pent

a-azahenicosane (BE3333) またはその塩を有効成分とする抗腫瘍剤で、大腸癌、非小細胞肺癌、胃癌、メラノーマ及びその他の難治性癌に対して静脈内投与、腹腔内投与で高い増殖抑制効果を示す。

【化1】



1

2

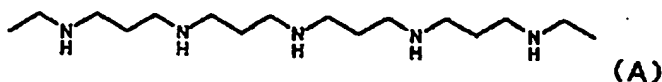
【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式Aで表される 3,7,11,15,19-ペンタ

アザヘナicosan (penta-azaheneicosane) またはそ \*

\*の塩を有効成分とする抗腫瘍剤

【化 1】



【請求項2】 消化器癌治療剤である請求項1記載の抗腫瘍剤

【請求項3】 非小細胞肺癌治療剤である請求項1記載の抗腫瘍剤

【請求項4】 胃癌治療剤又は大腸癌治療剤である請求項1記載の抗腫瘍剤

【請求項5】 メラノーマ治療剤である請求項1記載の抗腫瘍剤

【請求項6】 性ホルモン依存性癌治療剤である請求項1記載の抗腫瘍剤

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は固型癌特に消化器癌、呼吸器癌、性ホルモン依存性癌、より具体的には大腸癌、非小細胞肺癌、胃癌、メラノーマ及びその他の難治性癌に対して静脈内投与又は腹腔内投与により抗腫瘍効果が期待される 3,7,11,15,19-ペンタ アザヘナicosan (penta-azaheneicosane) 又はその塩を有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 固型癌例えば大腸癌、非小細胞肺癌、胃癌、メラノーマ及びその他の難治性癌の癌患者に対する従来の抗腫瘍剤は、DNA、RNA 或いは細胞分裂を阻害する事により抗腫瘍効果を発揮する薬剤がほとんどであった。これらの薬剤はそのメカニズムから宿主に対する副作用も強く臨床上的有用性が疑問視されることも生じてきた。また、これら薬剤を投与することにより癌が多く薬剤に耐性となり効果が発揮されない問題も生じている。

【0003】 一方スベルミジン/スベルミン $N^1$ -アセチルトランスフェラーゼ活性は細胞の増殖に関与していることが知られており、 $N$ ,  $N^1$ -ビスエチルスベルミ



【0007】 本発明の抗腫瘍剤は、消化器癌治療剤、呼吸器癌治療剤、性ホルモン依存性治療剤、悪性メラノーマ治療剤などとして有用である。

【0008】 本発明に於ける塩としては、酸と塩を作る薬学的に許容される塩があげられ、塩酸塩、リン酸塩、硫酸水素塩などの無機酸塩、酢酸塩、グルタール酸塩等の有機酸塩があげられる。本発明のBE3333は、BERGERONら(Biochem. J. 267 331-338, 1990)により最初に報告されているポリアミン代謝酵素スベルミジン/スベルミン

※ン類、例えば $N^1$ ,  $N^{11}$ -ビス(エチル)ノルスベルミン(BENSPM:BE333) および3,7,11,15,19-ペンタ アザヘナicosan(BEPH:BE3333) などがチヤイニーズ ハムスター卵巣細胞におけるスベルミジン/スベルミン $N^1$ -アセチルトランスフェラーゼ活性を高めることはバイオヘミー・ジャーナル(Biochem. J.) (1990) Vol. 267, P331-338 により知られている。またBENSPM(BE:333) および $N^1$ ,  $N^{12}$ -ビス(エチル)ノルスベルミン(BENSPM:BE343) などの化合物が、培養ヒトメラノーマ細胞(MALME-3) を移植したマウスで腫瘍の生長を抑制することもしられている(カンサー リサーチ(cancer research) Vol. 52, P2424-2430(1992))。しかし本発明で使用する3,7,11,15,19-ペンタ アザヘナicosan(BEPH:BE3333) についての抗腫瘍作用については知られていない。

【0004】

【発明が解決すべき課題】 本発明の目的は、固型癌例えば消化器癌、呼吸器癌より具体的には大腸癌、非小細胞肺癌又は胃癌、およびメラノーマ及びその他の難治性癌に対して、優れた抗腫瘍効果を示す抗腫瘍剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究の結果、式Aで示される3,7,11,15,19-ペンタ アザヘナicosan (penta-azaheneicosane) が種々の固形癌に対して高い抗腫瘍効果を示す事を見出した。即ち、本発明は

1. 下記式Aで表される3,7,11,15,19-ペンタ アザヘナicosan (penta-azaheneicosane) (以下BE3333と略す) またはその塩を有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

【0006】

【化2】

アセチルトランスフェラーゼの誘導活性を有することが公知の化合物である。BE3333は、例えば $N$ -(3-プロモプロピル) フタルイミド及びベンジルアミンを原料化合物に用い公知の方法により製造、入手することができる(Cancer Research 53, 3948-3955, 1993; J. Med. Chem., 31, 1183-1190, 1988; Chem. Pharm. Bull., 34, 1032-1038, 1986)

【0009】 本発明の抗腫瘍剤は特に固型癌に対して優れた抗腫瘍作用を示し、固型癌治療剤として用いること

ができる。固型癌としては消化器系癌、性ホルモン依存性癌、呼吸器癌、悪性メラノーマ腫などがあげられ、より具体的には、消化器癌としては、胃癌、大腸癌、肝臓癌、膀胱癌、直腸癌などがあげられ、性ホルモン依存性癌として乳癌、前立腺癌など、呼吸器癌としては肺癌特に非小細胞肺癌例えば肺大細胞癌、肺扁平上皮癌などがあげられ、本発明の抗腫瘍剤はこれらの癌の治療剤として有用である。

【0010】本発明の抗腫瘍剤を医薬品として使用する場合の投与方法及び製剤化は従来公知の種々の方法が適用できる。即ち、投与方法は静注、筋注等の非経口的投与方法が可能である。製剤形態としては注射剤又は凍結乾燥剤の形態がとりえる。製剤化に際しては、主薬に悪影響を与えない限り、医薬品に用いられる種々の補助剤、即ち、担体やその他の助剤、例えば安定化剤、防腐剤、無痛化剤、乳化剤等が必要に応じて使用されうる。

【0011】製剤においてBE3333又はその塩の含量は製剤形態により広範囲に変えることが可能であり、一般にはBE3333又はその塩を0.01~100% (重量)、好ましくは、0.1~50% (重量) 含有し、残りは通常の医薬用に使用される担体やその他の補助剤からなる。BE3333又はその塩の投与量は症状等により異なるが成人1人1日当たり25~250mg 程度である。以下に実験例及び製剤例を示し本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0012】

#### 【作用】

#### 試験例1

ヌードマウス皮下に移植したヒト大腸癌SW620、ヒト肺大\*

\*細胞癌Lu65、ヒト肺扁平上皮癌LC-1、Lu61、ヒト胃癌SC-6、ヒトメラノーマSEKIに対するBE3333及びBE333(N,N'-bis(ethyl)norpermine) (Cancer Research 52, 2424-2430, 1992)の増殖抑制効果を調べた。

#### 試験方法

各種ヒト腫瘍のフラグメントをヌードマウスの皮下に移植した。被検薬として用いたBE3333及びBE333は生理食塩水に溶解し、腫瘍の体積が約100mm<sup>3</sup>になったところで投与を開始した。BE3333の一日あたりの投与量は、静脈内投与の場合30mg/kg (マウス体重)、腹腔内投与の場合50mg/kg (マウス体重) BE333の一日あたりの投与量は、静脈内投与の場合60mg/kg (マウス体重)、腹腔内投与の場合120mg/kg (マウス体重)とし、5日間連日投与を行った。増殖抑制作用の評価は各実験群の投与開始日の腫瘍体積に対する平均体積比を求め、対照群(n=4~5)の値に対する投与群(n=4~5)の値の比率(T/C(%))から判定した。

#### 【0013】試験結果

表1から明らかなようにBE3333は各種ヒト腫瘍に対して、静脈内投与及び腹腔内投与において優れた増殖抑制効果を示した。特に消化器癌である胃癌、大腸癌、非小細胞肺癌である肺大細胞癌、肺扁平上皮癌およびメラノーマ腫に対して優れた抗腫瘍作用を示し、抗腫瘍作用の知られているBE333の半分もしくはそれ以下の投与量で、1.5倍~2倍以上の抗腫瘍作用を示し、これらの癌に対する優れた治療剤として使用することができる。

#### 【0014】

#### 【表1】

表1

各種ヒト腫瘍/ヌードマウスに対するBE3333及びBE333の増殖抑制効果

腫瘍名	最小(Minimum)T/C(%)			
	静脈内投与		腹腔内投与	
	BE3333 (30mg/kg)	BE333 (60mg/kg)	BE3333 (50mg/kg)	BE333 (120mg/kg)
SW620 大腸癌	28.6	79.7	31.3	46.5
Lu65 肺大細胞癌	22.7	69.3	12.2	—
LC-1 肺扁平上皮癌	20.2	35.2	—	—
Lu61 肺扁平上皮癌	21.9	33.8	—	—
SC-6 胃癌	32.0	110.1	23.4	49.6
SEKI メラノーマ	36.9	81.5	29.8	49.3

—: 試験せず

#### 【0015】試験例2

ヌードマウスにおけるBE3333の急性毒性試験を行った。

#### 試験方法

ヌードマウスに、BE3333を単回又は5日間静脈内又は腹腔内投与して致死毒性を検討した。

#### 結果

50 静脈内投与の場合、1回の投与量が50mg/kg 以上の単回

5

投与では死亡が認められたが、30mg/kg 以下の単回投与では死亡は認められなかった。この時体重減少は殆ど見られなかった。同様の結果は5日間連日静脈内投与でも認められた。また、腹腔内投与の場合、1回の投与量が50mg/kg 以下の単回投与では死亡は認められず、体重減少も認められなかった。5日間連日腹腔内投与すると、死亡は認められなかったが体重減少は見られ、1回の投与量50mg/kg、総投与量250mg/kgが投与可能な最高量と考えられた。このように毒性が比較的低いことから、安全域の広い抗腫瘍剤として期待される。

【0016】製剤例（注射用製剤）

6

成分	量
BE3333	10g
グルコース	50g

上記の割合で二者を無菌的に混合した後、1000mlの注射用蒸留水もしくは生理食塩水に溶解または懸濁し、5mlづつバイアル瓶に分注して、無菌的に凍結乾燥した。

【0017】

【発明の効果】本発明のBE3333は、難治性の各種固形癌に対して強い増殖抑制効果を示し、なおかつ毒性の弱い

10 抗腫瘍剤として期待される。